

CAPÍTULO 4. OS PADRÕES DE HERANÇA DAS HEREDOPATIAS

O modo pelo qual os indivíduos com um caráter qualitativo raro, como é o caso da esmagadora maioria das heredopatias, se distribuem nos heredogramas e se relacionam com seus consangüíneos facilita muito o reconhecimento do tipo de transmissão hereditária do caráter em estudo, isto é, do seu *padrão de herança*. O presente capítulo será dedicado ao estudo dos padrões de herança de caracteres qualitativos raros, os quais quando monogênicos, também são conhecidos pela designação de *idiomorfismos*, sendo os genes por eles responsáveis denominados *idiomorfos*.

Por convenção, aceita-se que os genes com frequência inferior a 1% na população devem ser designados como idiomorfos, recebendo a denominação de *monomorfos* aqueles cuja frequência for superior a 99% (Morton, 1976/1977). Assim, por exemplo, se um gene *A* mostrar frequência igual a 0,998 e seu alelo *a* frequência igual a 0,002, o alelo *A* será dito monomorfo e o alelo *a* será classificado como idiomorfo. As frequências intermediárias entre 1% e 99% caracterizam os *genes polimorfos*, mas um loco *polimórfico* pode incluir entre os alelos a ele pertencentes um ou mais alelos idiomorfos. É o caso, por exemplo, de um loco com três alelos *A*, *a* e *a₁*, com frequências iguais, respectivamente, a 0,600, 0,395 e 0,005. Nesse exemplo, os alelos *A* e *a* são polimorfos, enquanto o alelo *a₁* é idiomorfo. Os caracteres frequentes com transmissão hereditária monogênica estudados no capítulo 2 são resultantes de locos polimórficos que incluem, pelo menos, dois alelos polimorfos. Eles constituem os assim chamados *sistemas genéticos polimórficos* ou *polimorfismos genéticos*.

PADRÃO DE HERANÇA DOMINANTE AUTOSSÔMICA MONOGÊNICA

O heredograma da Figura 1.4 representa uma genealogia na qual houve recorrência familiar de *eliptocitose*, uma alteração hematológica, também conhecida por *ovalocitose*, porque, após os 3 ou 4 meses de idade, começam a aparecer na circulação sangüínea hemácias que se apresentam como ovalócitos e cuja proporção ultrapassa a metade da concentração eritrocitária. O heredograma da Figura 2.4, por sua vez, representa uma genealogia com pessoas que manifestavam *neurofibromatose múltipla*, também conhecida como *doença de von Recklinghausen*, por ter sido descrita pela primeira vez, em 1822, pelo patologista Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910). Essa heredopatia, com prevalência ao redor de 1:3.000, caracteriza-se pela presença, nos indivíduos adultos, de neurofibromas subcutâneos e vasculares múltiplos, arredondados ou fusiformes, podendo haver associação com outras alterações do sistema nervoso central, ósseo e muscular. Na infância, o único sinal dessa doença é a presença de seis ou mais manchas cutâneas pardas, com pelo menos 1,5 cm de diâmetro, denominadas *manchas café-com-leite*. Atualmente

sabemos que os locos dos genes responsáveis pela eliptocitose e pela doença de von Recklinghausen estão situados, respectivamente, nas regiões 1 pter-p34 e 17p11-q22.

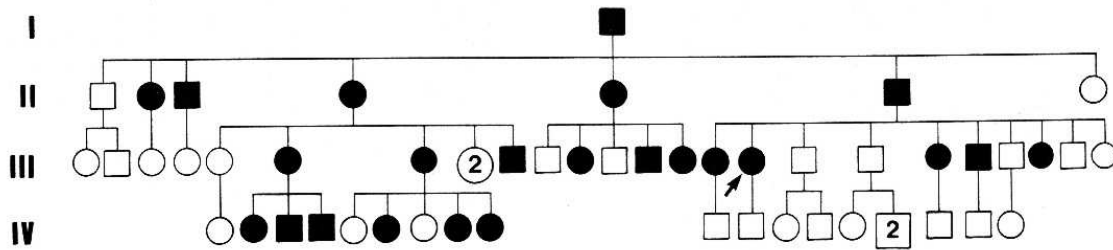


Fig. 1.4. Heredograma de parte de uma genealogia com recorrência de eliptocitose (Chalmers e Lawler, 1953).

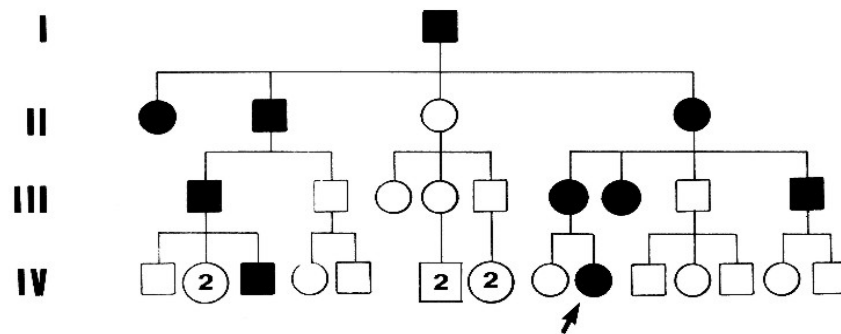


Fig. 2.4. Heredograma de uma genealogia com recorrência da doença de von Recklinghausen.

Apesar de as alterações patológicas presentes nas genealogias das Figuras 1.4 e 2.4 e na Figura 4 do capítulo anterior (Figura 4.3) pertencerem a grupos nosológicos muito diferentes, é fácil constatar em tais heredogramas que a síndrome ônicopatelar, a eliptocitose e a neurofibromatose múltipla são doenças que têm o mesmo padrão de distribuição genealógica. De fato, em cada um desses heredogramas pode-se verificar que:

1. os indivíduos anômalos são filhos de pai ou de mãe com a mesma anomalia, havendo, pois, uma passagem da doença de uma geração a outra, segundo a linha reta de consangüinidade;
2. os indivíduos anômalos geram filhos normais e filhos anômalos na mesma proporção, em média;
3. tanto os indivíduos anômalos do sexo masculino quanto os do sexo feminino geram filhos anômalos de ambos os sexos e na mesma proporção, em média;
4. os indivíduos normais gerados por um anômalo não transmitem a anomalia a seus descendentes.

As anomalias que seguem esse padrão de distribuição genealógica (mais de 2.500) são hereditárias ditas dominantes *autossômicas monogênicas*, porque essa distribuição é compatível

com a hipótese de elas serem determinadas, cada qual, por um gene autossômico raro, originado por mutação, que se manifesta em heterozigose. Assim, se o gene mutante determinante de uma hereditária dominante autossômica qualquer for simbolizado por A , alelo de um outro, a , que, por não causar anomalias, é dito gene determinante de normalidade, ter-se-á que todos os indivíduos anômalos deverão ser considerados heterozigotos Aa , pois a raridade do gene A torna pouco provável, ou quase impossível, a ocorrência de homozigotos AA , visto que estes últimos somente podem ser gerados por casais anômalos ($Aa \times Aa$), os quais, regra geral, são inexistentes na população.

É fácil verificar que essa hipótese de dominância autossômica é satisfatória para explicar o padrão de distribuição genealógica das hereditárias referidas nos heredogramas das Figuras 4.3, 1.4 e 2.4 porque, de acordo com ela, os casais compostos por um indivíduo anômalo e por outro normal, representados genotipicamente por $Aa \times aa$, devem ter a mesma probabilidade (50%) de gerar um filho Aa (com a anomalia) e um filho aa (normal). Além disso, por ser o par de alelos A,a autossômico, a razão de sexo entre os anômalos gerados pelos casais $Aa \times aa$ não deve desviar-se significativamente de 1: 1, isto é, deve haver 50% de cada sexo. Pela mesma razão, entre os filhos de pais anômalos a proporção de anômalos e de normais deve ser a mesma encontrada entre os filhos de mães anômalas, isto é, 50% de anômalos e 50% de normais, independentemente de o genitor anômalo ser o pai ou a mãe. Finalmente, os indivíduos normais que são gerados por anômalos não transmitem a anomalia a seus descendentes, porque têm genótipo homozigoto aa . A Figura 3.4 resume o que foi mencionado neste parágrafo.

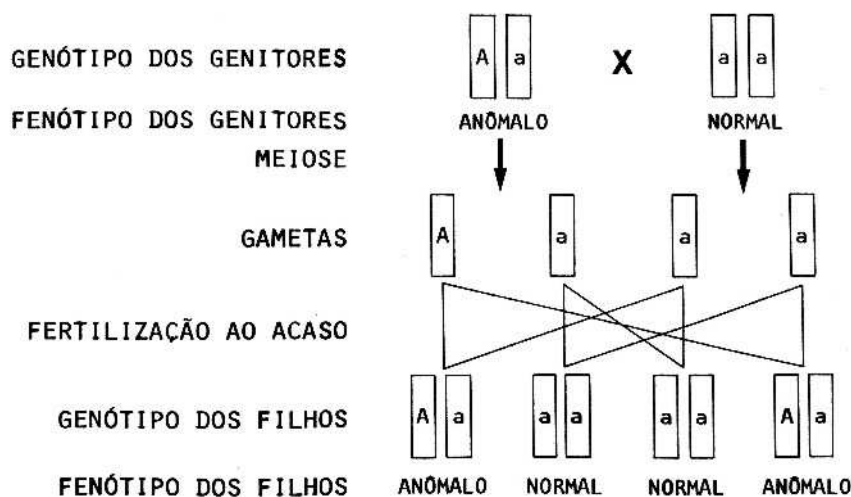


Fig. 3.4 Esquema de segregação alélica nas anomalias com padrão de herança dominante autossômica monogênica.

Evidentemente, se a anomalia dominante autossômica manifestada por um indivíduo for consequência de uma mutação ocorrida em um dos gametas ou no zigoto que lhe deu origem, tal pessoa aparecerá no heredograma como filho(a) de pais normais, além do que não terá irmãos(ãs)

afetados(as) pela anomalia. Apesar de esse indivíduo anômalo ter 50% de probabilidade de transmitir a mesma anomalia a seus filhos, é possível que, por acaso, isso não aconteça, ou seja, é possível que todos os seus filhos sejam normais. Por outro lado, também é possível que esse indivíduo não procrie. Essas situações farão com que tal anômalo constitua o que se chama de **caso esporádico**, isto é, um caso isolado da anomalia em uma genealogia, apesar de as anomalias dominantes autossômicas mostrarem recorrência familiar.

Os casos esporádicos de anomalias dominantes autossômicas são mais frequentemente observados nas hereditopatias que impedem a reprodução de grande parte dos indivíduos afetados por elas, seja porque os anômalos não conseguem viver até a idade reprodutiva, seja porque eles encontram muita limitação para se reproduzir. Em relação a tais anomalias fica-se sabendo que elas são dominantes autossômicas porque os casos menos graves mostram transmissão hereditária que segue esse padrão. Contudo, entre os indivíduos afetados por elas, os que são resultantes de mutação e que não chegam a reproduzir constituirão a maioria e aparecerão nas genealogias como casos esporádicos.

A **epilóia**, também conhecida como **esclerose tuberosa**, é um bom exemplo hereditopatia dominante autossômica que se manifesta mais frequentemente em indivíduos que constituem casos esporádicos. Essa doença muito rara, com prevalência ao redor de 1:100.000, caracteriza-se pela manifestação de um adenoma sebáceo na face, com forma de borboleta, e de placas cutâneas granuladas verdes no tronco, além de hemangiomas, fibromas e áreas despigmentadas perceptíveis com a lâmpada de Wood (luz negra). Muitos pacientes com epilóia mostram deficiência mental grave e convulsões difíceis de controlar, além de tumores no coração, córtex cerebral, rins, fígado, baço, pulmões e ossos.

Do exposto neste tópico fica claro que o conceito de dominância empregado em relação às hereditopatias difere daquele que é geralmente aceito em Genética. Realmente, regra geral se aceita que um fenótipo deve ser considerado dominante quando não é possível distinguir o heterozigoto (Aa) de um dos homozigotos (AA). Entretanto, em relação a quase todas as hereditopatias dominantes autossômicas, desconhece-se o efeito produzido pela homozigose dos genes que provocam a manifestação dessas doenças nos heterozigotos, simplesmente porque, como já foi mencionado, eles teriam que ser gerados por casais heterozigotos ($Aa \times Aa$), o que é um acontecimento pouco provável.

Não se pode, contudo, afastar a hipótese de que, no caso das doenças autossômicas dominantes, os eventuais homozigotos AA possam manifestar um fenótipo diferente, com quadro clínico mais grave do que aquele observado nos heterozigotos Aa . Alguns dados da literatura pertinente falam a favor dessa hipótese. É o caso, por exemplo, da **hipercolesterolemia familiar**, que se caracteriza por aumento do nível sanguíneo de colesterol e precocidade de manifestação da

aterosclerose cardiovascular e de infartos do miocárdio. Nos homozigotos do gene determinante dessa alteração metabólica dominante, essas características são tão prematuras que eles chegam a sofrer infarto do miocárdio já na segunda década de vida (Gelehrter e Collins, 1990). Esse exemplo vem somar-se a outros já clássicos, como a respeito de um casal com *telangiectasia hemorrágica hereditária* (Snyder e Doan, 1944), a qual é relativamente benigna, pois se caracteriza, principalmente, pela proliferação e dilatação dos capilares da face, da mucosa nasal e oral, e ao redor das unhas, na infância ou mais tardiamente. Visto que tal casal teve uma menina que, já ao nascer, apresentava vasos muito dilatados falecendo com poucas semanas de vida, em consequência de lesões angiomasas múltiplas, é possível que ela tivesse sido homozigota do gene que determina a telangiectasia hemorrágica hereditária. A mesma hipótese pode ser estendida à filha de um casal com *braquidactilia menor* do segundo dedo das mãos e pés, a qual nasceu sem dedos em todos os membros, além de numerosas anomalias ósseas (Mohr e Wriedt, 1919).

PADRÃO DE HERANÇA RECESSIVA AUTOSSÔMICA MONOGÊNICA

Uma hereditopatía que se manifesta somente em indivíduos homozigotos de um gene autossômico é denominada recessiva autossômica monogênica. Na Figura 4.4 estão apresentados heredogramas que descrevem genealogias com ocorrências de algumas dessas hereditopatías (*fenilcetonúria clássica, ictiose congênita tipo feto Arlequim, doença de Tay-Sachs, xerodermia pigmentar e albinismo óculo-cutâneo tirosinase-negativo*) sobre as quais vale a pena dar algumas informações.

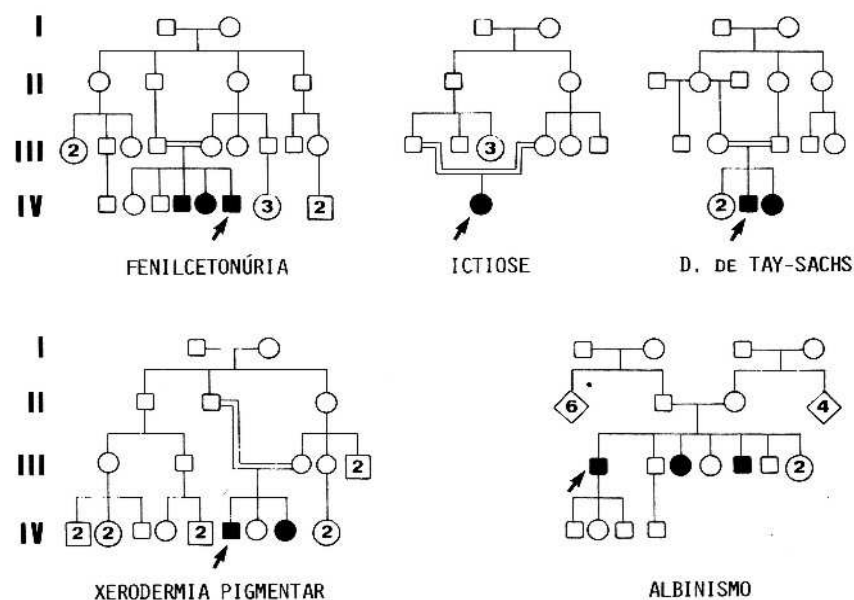


Fig. 4.4. Heredogramas de genealogias nas quais houve ocorrência ou recorrência de hereditopatías com transmissão autossômica recessiva monogênica.

A fenilcetonúria clássica é uma heredopatia com incidência entre 1: 10.000 e 1: 15.000 nas populações caucasóides, decorrente da deficiência de uma enzima hepática, a **hidroxilase de fenilalanina**, que catalisa a transformação da **fenilalanina** em outro aminoácido essencial, não sintetizado no organismo, a **tirosina**. Nos indivíduos com essa deficiência enzimática, a fenilalanina e seus metabólitos se acumulam em grande quantidade no sangue e no líquido céfalo-raquidiano. Dentre esses derivados da fenilalanina, o mais importante é o **ácido fenilpirúvico** (ácido fenilcetopirúvico), excretado em grande quantidade na urina, conferindo-lhe um odor característico. Durante a vida fetal não existe aumento de fenilalanina e de seus derivados no feto porque a hidroxilase de fenilalanina do fígado materno é suficiente para evitar isso. Esse aumento só começa após o nascimento.

A principal consequência da hiperfenilalaninemia é a manifestação de deficiência mental, geralmente grave (**oligofrenia fenilpirúvica**) e, eventualmente, convulsões. Esse quadro pode ser evitado se a fenilcetonúria for diagnosticada precocemente, isto é, antes dos dois meses de idade, submetendo-se os fenilcetonúricos a uma dieta contendo uma quantidade mínima de fenilalanina, suficiente para evitar que o organismo decomponha suas próprias proteínas, o que voltaria a causar hiperfenilalaninemia. Essa dieta carente de fenilalanina deve ser mantida até os 6 anos de idade, aproximadamente, quando o cérebro já está suficientemente desenvolvido para suportar, sem danos, níveis altos de fenilalanina. Se a retirada da fenilalanina da alimentação dos fenilcetonúricos é feita a partir dos seis meses e antes de um ano de idade ainda é possível evitar a deficiência mental grave, mas será muito pouco provável que eles venham a apresentar inteligência normal.

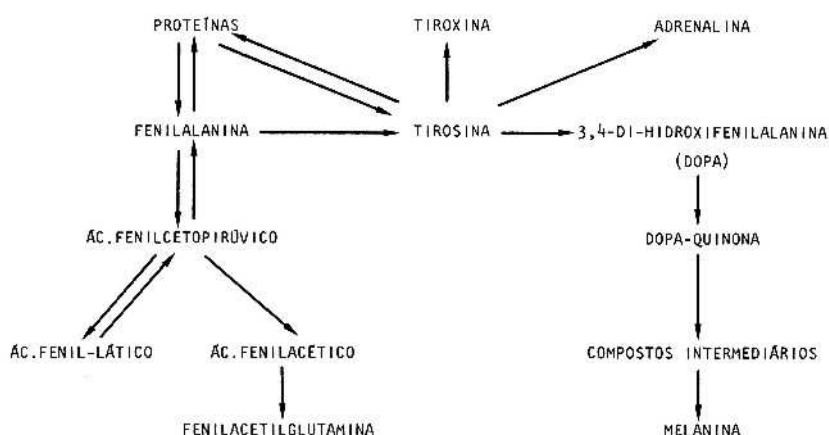


Fig. 5.4. Alguns passos bioquímicos do metabolismo da fenilalanina.

Nos pacientes com fenilcetonúria clássica, o nível plasmático de tirosina, apesar de abaixar, não fica afetado de modo apreciável pela falta de conversão de fenilalanina em tirosina, porque esse último aminoácido é obtido da dieta ingerida normalmente. Entretanto, a concentração sanguínea elevada de fenilalanina compromete a biotransformação da tirosina, prejudicando, assim, a

produção de **3,4-di-hidroxi-fenilalanina (DOPA)**, necessária à síntese de melanina (Figura 5.4). Essa é a razão pela qual os pacientes fenilcetonúricos caucasóides têm pele mais clara e cabelos alourados. Atualmente se sabe que o loco do gene que determina a produção da hidroxilase de fenilalanina está situado na região 12q22-q24.2.

Os recém-nascidos afetados pela ictiose congênita tipo feto Arlequim têm, geralmente, peso corporal baixo para a idade gestacional e apresentam a superfície cutânea coberta por uma carapaça queratinizada (daí o nome ictiose, do grego *ichthys* = peixe) que esconde o nariz e os pavilhões auriculares. Essa carapaça impede todos os movimentos, inclusive os respiratórios, de sorte que o recém-nascido permanece com os membros em flexão rígida e tem dificuldades de respiração. Tais dificuldades e as infecções provocam a morte dessas crianças poucas horas ou, no máximo, poucos dias após o nascimento. Por ter a carapaça queratinizada sulcos profundos que formam figuras rombóides, essa ictiose recebeu a designação **tipo feto Arlequim**, em alusão à roupa desse personagem da antiga comédia italiana.

A doença de Tay-Sachs, descrita inicialmente, em 1881, por Warren Tay, um oftalmologista inglês e, poucos anos depois (1887), de modo independente, por B. Sachs, um neurologista norte-americano, é decorrente de um gene autossômico que, em homozigose, determina a deficiência acentuada de uma enzima lisossômica denominada **hexosaminidase A**. Essa enzima, cuja produção depende de um alelo situado em um loco do braço inferior do cromossomo 15, na região 15q23-q24, participa do metabolismo de um lipídio do sistema nervoso, o **gangliosídeo GM₂**. Na ausência da hexosaminidase A o gangliosídeo se acumula nas células ganglionares do cérebro e de outros órgãos e tecidos, provocando, ainda na fase de lactação, retardamento do desenvolvimento, que é seguido de demência, cegueira, paralisia, e, finalmente, óbito no segundo ao quarto ano de vida. No exame de fundo de olho das crianças com a doença de Tay-Sachs é característico o encontro de uma área cinza-claro em torno da fôvea central, devido ao acúmulo de lipídio nas células ganglionares, bem como um ponto central de cor vermelho-cereja. Por causa desse tipo de cegueira a doença de Tay-Sachs também já foi denominada **idiotia amaurotica** (a palavra amaurose é oriunda do grego, *amauros* = escurecer, em alusão à perda da visão decorrente de afecção do nervo óptico, retina ou cérebro, sem qualquer alteração ocular externa perceptível). Os heterozigotos do gene que determina a doença de Tay-Sachs podem ser detectados porque a sua hexosaminidase A apresenta 40% a 60% da atividade da dos indivíduos normais. Visto que a determinação da atividade dessa enzima pode ser feita em leucócitos e em fibroblastos mantidos em cultura, é fácil rastrear os heterozigotos desse gene na população normal e a realização do diagnóstico pré-natal da deficiência da hexosaminidase A.

A xerodermia pigmentar (**xeroderma pigmentosum**) é uma heredopatia recessiva autossômica caracterizada pela deficiência de uma endonuclease necessária à regeneração do DNA,

que se fragmenta por ação dos raios ultra-violeta. Em consequência dessa deficiência, a pele, que já nos primeiros anos de vida mostra muitas sardas, bem como áreas de cornificação e de atrofia, torna-se muito sensível ao sol e suscetível a alterações malignas.

O albinismo óculo-cutâneo tirosinase-negativo, também conhecido como **albinismo generalizado** ou do *tipo clássico* caracteriza-se pela presença de melanócitos amelanícos na pele, porque nessas células chegam a formar-se os pré-melanossomos, mas neles não se deposita a melanina. Os cabelos desses albinos também têm cor branca e os bulbos capilares não produzem melanina mesmo que sejam incubados com tirosina, o que indica a falta de **tirosinase** nesses indivíduos. A íris, por sua vez, é vermelha, devido à falta de melanina, a qual também está ausente da retina dos albinos, que sofrem fotofobia e mostram nistagmo.

Em heredogramas como os da Figura 4.4, verifica-se que, em contraste com aqueles a respeito de anomalias dominantes autossômicas, os genitores dos indivíduos anômalos, bem como outros ascendentes, quase nunca manifestam essa anomalia. Em outras palavras, os indivíduos anômalos, representados por pessoas de ambos os sexos, na mesma proporção, em média, quase sempre são filhos de pessoas sem a anomalia em estudo e, por isso, denominadas *normais*.

Isso acontece porque a maioria esmagadora das cerca de 1.200 anomalias recessivas autossômicas monogênicas conhecidas ocorre com frequências muito baixas nas populações humanas, pois cada uma delas é determinada por um gene raro. De fato, consideremos um par de alelos autossômicos A, a , e que o gene a seja o alelo raro que condiciona uma anomalia quando em homozigose (aa), o que equivale a dizer que os indivíduos com genótipos AA ou Aa são normais. Se essa heredopatia não permitir aos indivíduos por ela afetados chegar à idade adulta e procriar, como é o caso de numerosas anomalias recessivas, é claro que todos os indivíduos anômalos (aa) serão gerados por casais heterozigotos ($Aa \times Aa$) e, portanto, normais. Entre os ancestrais dos indivíduos anômalos e mesmo entre os consangüíneos colaterais que não são seus irmãos também será mais provável o encontro de indivíduos normais, porque os heterozigotos (Aa) sempre terão maior probabilidade de casar com homozigotos AA do que com heterozigotos idênticos a eles, se casarem com pessoas que não são seus parentes consangüíneos.

Mesmo que um indivíduo anômalo aa chegue à idade reprodutiva e case com um indivíduo normal, com o qual não tenha parentesco consangüíneo, será mais provável que seu cônjuge seja homozigoto AA , o que, nesse caso, torna impossível a geração de outro anômalo. Dito de outro modo, um casal anômalo \times normal somente poderá gerar filhos anômalos se o cônjuge normal for heterozigoto ($aa \times Aa$), o que é um acontecimento menos provável quando não existe parentesco consangüíneo entre os cônjuges do que quando tal parentesco existe, porque os genes que condicionam as anomalias recessivas são raros na população.

Em relação a hereditopatias recessivas autossômicas que não afetam a longevidade e a capacidade reprodutiva, pode acontecer que os casamentos de indivíduos com a mesma anomalia acabem sendo favorecidos, em virtude de segregação social. Em casos como esses, o esperado é que todos os filhos gerados pelos casais afetados pela mesma hereditopatia manifestem anomalia idêntica, pois casais $aa \times aa$ podem gerar somente filhos aa . O heredograma da Figura 6.4, a respeito de surdo-mudez, ilustra bem essa situação. Na população geral, porém, nem esses casais, nem os casais $aa \times Aa$, que têm 50% de probabilidade de gerar filhos aa , são a fonte principal de indivíduos aa , mas sim os casais $Aa \times Aa$, de modo que os indivíduos com anomalias recessivas autossômicas são, usualmente, filhos de casais normais.

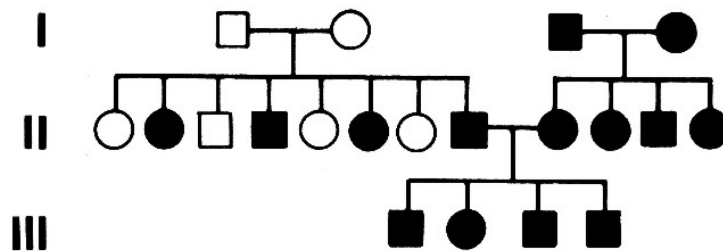


Fig. 6.4 Heredograma de uma genealogia com recorrência de surdo-mudez com transmissão autossômica recessiva monogênica (Stevenson e Cheesman, 1956)

Tais casais, por sua vez, têm probabilidade igual a 1/4 ou 25% de gerar uma criança homocigota aa , isto é, com a anomalia recessiva, o que está de acordo com a teoria genética (Figura 7.4). Realmente, visto que os genitores desses indivíduos são heterocigotos ($Aa \times Aa$) eles têm probabilidade igual a 3/4 ou 75% de gerar um filho normal ($A_$) e 1/4 ou 25% de gerar um filho anômalo (aa), distribuindo-se as proporções genotípicas na prole de casais $Aa \times Aa$ como $AA:Aa:aa :: 1:2:1$. Essa recorrência da anomalia em irmãos faz com que os heredogramas que descrevem genealogias com doenças recessivas autossômicas mostrem concentração de pacientes na horizontal e não uma distribuição por várias gerações, como nos heredogramas a respeito de hereditopatias dominantes autossômicas.

Uma outra característica importante notada nas genealogias com hereditopatias autossômicas recessivas é a alta frequência de casamentos consanguíneos entre os genitores de indivíduos por ela afetados, sendo essa frequência tanto mais alta do que aquela observada na população geral quanto mais raro for o gene que determina a anomalia e quanto mais próximo for o grau de consanguinidade entre os genitores. Em populações caucasóides tem-se verificado que o percentual de indivíduos afetados por doenças recessivas autossômicas que são filhos de primos em primeiro grau pode atingir valores extraordinariamente altos.

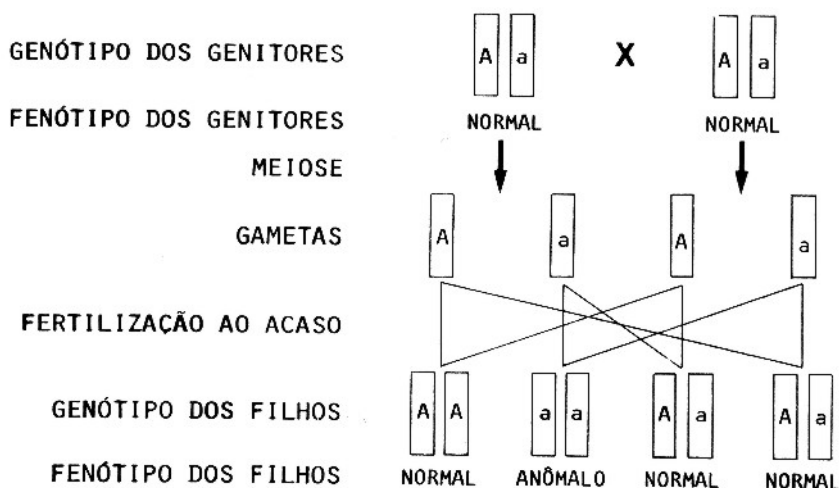


Fig. 7.4. Esquema de segregação alélica nas anomalias com padrão de herança autossômica recessiva monogênica.

Assim, por exemplo, foram assinalados valores da ordem de 30% a 40% na ictiose congênita tipo feto Arlequim, 27% a 53% na doença de Tay-Sachs, 20% a 26% na xerodermia pigmentar, 18% a 24% no albinismo óculo-cutâneo tirosinase-negativo e 12% a 15% na fenilcetonúria. Esse fenômeno também está de acordo com a teoria genética, pois se um indivíduo for portador de um alelo raro, a probabilidade de que um seu parente consanguíneo também tenha herdado esse gene de um ancestral comum a ambos será muito maior do que a probabilidade de tal alelo ser encontrado em um indivíduo extraído aleatoriamente da população geral.

Em resumo, portanto, pode-se dizer que os critérios que permitem o reconhecimento do padrão de herança recessiva autossômica monogênica são os seguintes:

1. O pai e a mãe dos indivíduos anômalos quase nunca manifestam a anomalia presente nos filhos.
2. A anomalia afeta os indivíduos de ambos os sexos, na mesma proporção.
3. Os genitores de um indivíduo anômalo têm probabilidade igual a 25% de gerar outro filho anômalo.
4. De um casal de anômalos nascem apenas filhos anômalos, enquanto que de casais constituídos por um indivíduo anômalo e outro normal nascem, mais provavelmente, indivíduos normais.
5. A proporção de casais consanguíneos entre os genitores de anômalos é alta.

Para encerrar este tópico parece interessante relatar um fato curioso a respeito da fenilcetonúria clássica, o qual passou a ser evidenciado depois que as pessoas com essa hereditária puderam chegar à idade adulta com inteligência normal, por terem sido submetidas na infância a uma dieta contendo níveis muito baixos de fenilalanina. Tais indivíduos, casando com pessoas normais que não são heterozigotas do gene da fenilcetonúria, o que é mais provável, geram apenas

filhos heterozigotos desse gene, que, por isso, devem ser normais. Contudo, a normalidade somente é observada nos casos em que o cônjuge fenilcetonúrico é o marido. Nos casos em que o cônjuge com a fenilcetonúria tratada é a mulher, a possibilidade de nascimento de filhos normais só se verifica se, durante a gestação, ela voltar a seguir uma dieta que reduza o nível sérico de fenilalanina a menos de 0,15 mg por ml. Caso contrário, o feto ficará exposto a níveis muito altos desse aminoácido e resultará numa criança microcefálica, com retardamento neuropsicomotor.

PADRÃO DE HERANÇA DOMINANTE MONOGÊNICA LIGADA AO CROMOSSOMO X

O padrão de transmissão hereditária das anomalias dominantes determinadas por genes ligados ao cromossomo X difere daquele apresentado pelas hereditopatias dominantes autossômicas, apesar de, nesses dois padrões de herança, os indivíduos anômalos serem, usualmente, filhos de pai ou de mãe com a mesma anomalia, e de os indivíduos normais, filhos de anômalos, não transmitirem a anomalia a seus descendentes. É que numa hereditopia determinada por um gene ligado ao cromossomo X, os homens anômalos casados com mulheres sem a anomalia somente são capazes de transmitir essa hereditopia a suas filhas, mas não a seus filhos, pois, normalmente, o cromossomo X paterno só é transmitido às filhas.

Assim, se designarmos por A o gene determinante de uma anomalia dominante ligada ao cromossomo X, poderemos representar os casais constituídos por marido anômalo e mulher normal por $X^A Y \times X^a X^a$. De tais casais nascem, obrigatoriamente, filhas anômalas ($X^A X^a$) e filhos normais ($X^a Y$) (Figura 8.4.I), a menos que, excepcionalmente, por falta de disjunção cromossômica durante a espermatogênese se origine um filho com síndrome de Klinefelter ($X^A X^a Y$) ou que, por falta de disjunção cromossômica durante a espermatogênese ou perda de um cromossomo X^A ou Y durante o desenvolvimento de um zigoto $X^A X^a$ ou $X^a Y$ seja originada uma filha com síndrome de Turner ($45, X^a$).

Nas hereditopatias ligadas ao cromossomo X, a distribuição de anômalos e normais entre os filhos de ambos os sexos de casais formados por mulher anômala e marido normal não difere daquela observada nas famílias nas quais um dos cônjuges manifesta uma hereditopia dominante autossômica. Isso acontece porque as mulheres são heterozigotas ($X^A X^a$), pois os genes responsáveis pelas anomalias são raros na população. Desse modo, os casais constituídos por marido normal e mulher anômala podem ser representados por $X^a Y \times X^A X^a$. Tais casais geram, portanto, filhos normais ($X^a Y$) e anômalos ($X^A Y$) e filhas normais ($X^a X^a$) e anômalas ($X^A X^a$) em proporções idênticas (Figura 8.4.II).

Uma outra característica das hereditopatias dominantes ligadas ao cromossomo X é a de que o número de mulheres afetadas por tais anomalias é, praticamente, o dobro da quantidade de homens que as manifestam. Isso é facilmente compreensível, porque as mulheres têm duas oportunidades de

herdar um cromossomo X com o gene determinante de uma anomalia ligada ao sexo (por intermédio do pai ou por intermédio da mãe), ao passo que nos homens esse cromossomo somente pode ter origem materna.

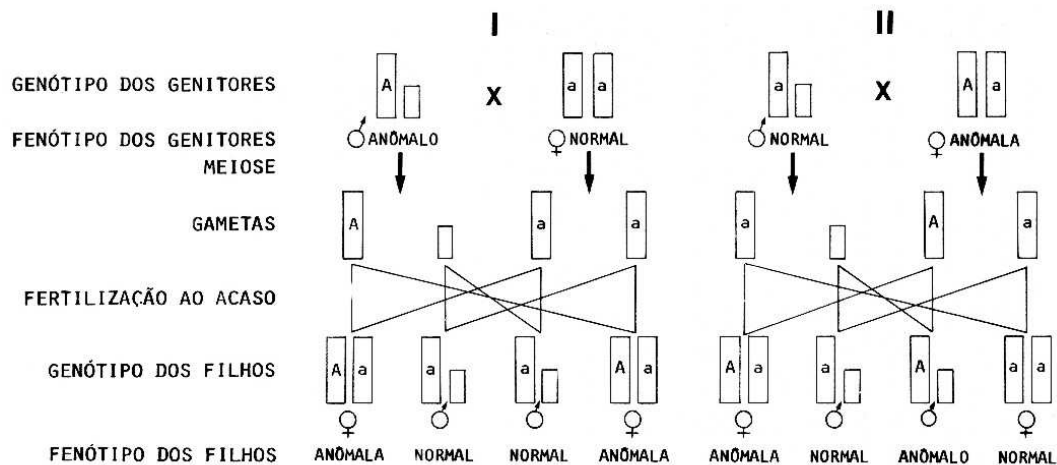


Fig. 8.4 Esquema de segregação alélica nas anomalias com padrão de herança dominante monogênica ligada ao cromossomo X.

A Figura 9.4 mostra o heredograma de uma genealogia com indivíduos que manifestavam **hipofosfatemia**, uma anomalia dominante ligada ao cromossomo X, decorrente de um gene cujo loco sabemos, atualmente, estar na região $Xp22.3-p21.3$. Essa hereditária caracteriza-se pela presença de fosfato em níveis baixos no soro sanguíneo (menos de 4 mg% após jejum de 12 horas) e níveis altos na urina, em consequência de um defeito de reabsorção de fósforo inorgânico pelos túbulos renais, na ausência de outras anomalias funcionais dos rins. Por volta dos seis meses de idade o crescimento das crianças hipofosfatêmicas passa a ser feito bem mais lentamente do que o das crianças normais e, daí por diante, evidenciam-se sinais de raquitismo consequente à hipofosfatemia, ficando os membros inferiores muito deformados por causa da osteomalácia e do peso do corpo. É o **raquitismo hipofosfatêmico** ou **raquitismo resistente à vitamina D**, porque os pacientes com essa hereditária só respondem a altas doses diárias dessa vitamina (10.000 a 50.000 U.I). Nos indivíduos do sexo feminino as manifestações clínicas da hipofosfatemia são, porém, freqüentemente, menos acentuadas do que nos do sexo masculino. Esse fenômeno é, provavelmente, uma consequência da inativação casual de um dos dois cromossomos X nas células femininas com cariótipo normal, de acordo com a teoria de Lyon (Beiguelman, 1982).

O tratamento dos pacientes hipofosfatêmicos com doses altas de vitamina D₂, apesar de poder corrigir o raquitismo, não evita o nanismo associado à hipofosfatemia, além do que pode provocar episódios de hipercalcemia. Para corrigir o nanismo, o tratamento com vitamina D₂ tem sido associado à ingestão diária de 1 a 4 g de fosfato inorgânico divididos em 5 doses (Glorieux *et*

al., 1972). Tal tratamento deve ser feito sob rigorosa supervisão médica, por causa da possibilidade de manifestação de hiperparatireoidismo e outras alterações.

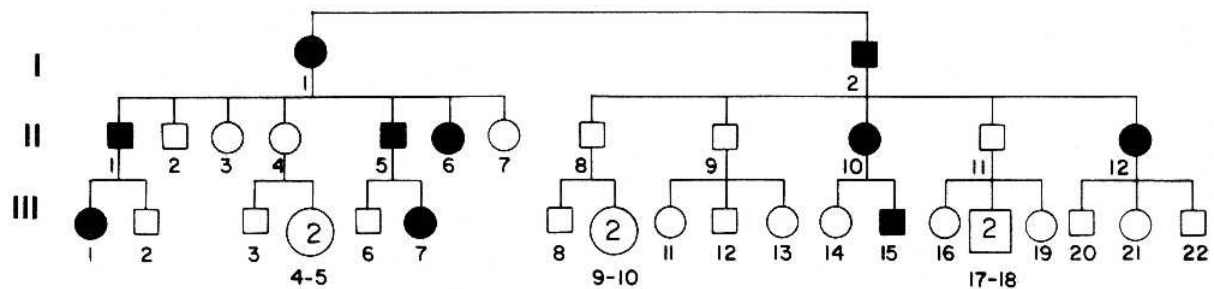


Fig. 9.4. Heredograma de parte de uma genealogia com pessoas que manifestavam raquitismo hipofosfatêmico (Winters *et al.*, 1958). As mulheres II-10 e II-12 desse heredograma apresentavam apenas hipofosfatemia, sem sinais claros de raquitismo.

PADRÃO DE HERANÇA RECESSIVA MONOGÊNICA LIGADA AO CROMOSSOMO X

Nas genealogias com pessoas que manifestam hereditopatias recessivas ligadas ao cromossomo X nota-se, do mesmo modo que naquelas que incluem indivíduos com anomalias recessivas autossômicas, que os anômalos são, quase sempre, filhos de genitores sem a anomalia. Contudo, diferentemente do que ocorre nessas últimas, os indivíduos com a anomalia são, quase sempre, do sexo masculino. Aliás, também na população, as hereditopatias recessivas ligadas ao cromossomo X predominam nos indivíduos do sexo masculino.

Isso está de acordo com a teoria genética, pois, se um gene freqüente A do cromossomo X, que não causa qualquer anomalia, originar, por mutação, um alelo raro a , tal mutante terá a oportunidade de se manifestar toda a vez que estiver presente em um indivíduo do sexo masculino (X^aY), mesmo que só se expresse em homozigose nas pessoas do sexo feminino (X^aX^a). Por ser raro, o alelo a será encontrado nas pessoas do sexo feminino mais provavelmente no estado heterozigótico (X^AX^a). Em consequência disso, se tal mutante determinar uma anomalia, as pessoas que a manifestarão serão predominantemente do sexo masculino, isto é, os hemizigotos X^aY (Figura 10.4).

Se em uma genealogia ocorrer um anômalo X^aY originado por mutação, ele será, evidentemente, um caso esporádico em sua família, isto é, ele não terá irmãos afetados pela anomalia que manifesta. Entretanto, se o indivíduo com a hereditopia recessiva ligada ao cromossomo X tiver sido gerado por uma mulher heterozigota (X^AX^a), haverá 50% de probabilidade de essa mulher dar origem a outro filho com a mesma anomalia. Isso acontece porque essas mulheres heterozigotas, casadas com homens normais ($X^AX^a \times X^AY$), podem gerar filhos X^AY (normais) e X^aY (anômalos) com a mesma probabilidade. Suas filhas, porém, serão todas normais (heterozigotas X^AX^a ou homozigotas X^AX^A , com a mesma probabilidade). É por isso que, nas

irmandades nas quais há recorrência de indivíduos com uma hereditária recessiva ligada ao cromossomo X, se constata, entre os irmãos do sexo masculino desses indivíduos, a existência, em média, de 50% de afetados pela mesma anomalia.

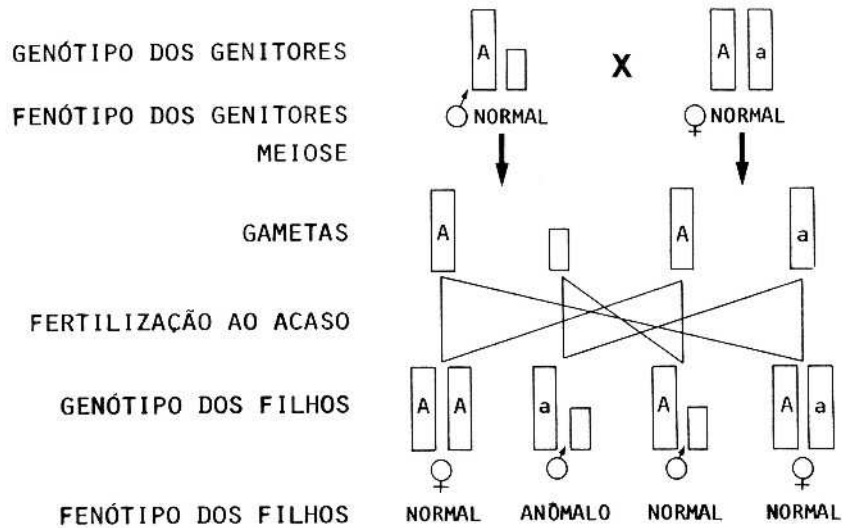


Fig. 10.4. Esquema da segregação alélica nas anomalias com padrão de herança recessiva monogênica ligada ao cromossomo X.

Se uma hereditária recessiva ligada ao cromossomo X permitir aos indivíduos por ela afetados chegar à idade reprodutiva, eles, usualmente, não transmitirão essa anomalia a seus filhos, nem às suas filhas, nem a seus netos que são filhos de seus filhos. Apenas os filhos do sexo masculino de suas filhas correrão o risco de manifestar a mesma hereditária, porque essas últimas serão portadoras obrigatórias do gene responsável por essa anomalia. De fato, independentemente de um indivíduo X^aY ser mutante ou filho de mãe heterozigota X^AX^a, tem-se que, se ele se casar com uma mulher normal, a qual mais provavelmente será homozigota X^AX^A, todos os filhos gerados por ele, de ambos os sexos, serão normais, pois, de casais X^aY × X^AX^A nascem filhos X^AY e filhas X^AX^a. As mulheres X^AX^a poderão gerar filhos normais (X^AY) e anômalos (X^aY) com igual probabilidade (50%), qualquer que seja o genótipo do marido delas, e filhas normais (X^AX^A e X^AX^a) se seu marido for normal (X^AY). Se, entretanto, excepcionalmente, elas se casarem com um homem anômalo (X^aY), as filhas poderão ser normais (X^AX^a) ou anômalas (X^aX^a) com igual probabilidade.

As Figuras 11.4 e 12.4 apresentam heredogramas de genealogias que incluem pessoas com hereditárias tipicamente recessivas monogênicas ligadas ao cromossomo X. A Figura 11.4 diz respeito a uma parte da genealogia da rainha Vitória da Inglaterra, entre cujos descendentes pertencentes a casas reais do continente europeu, muitos manifestaram **hemofilia A**. A Figura 12.4, por sua vez, apresenta um heredograma de uma genealogia com vários pacientes com **distrofia muscular progressiva do tipo Duchenne**.

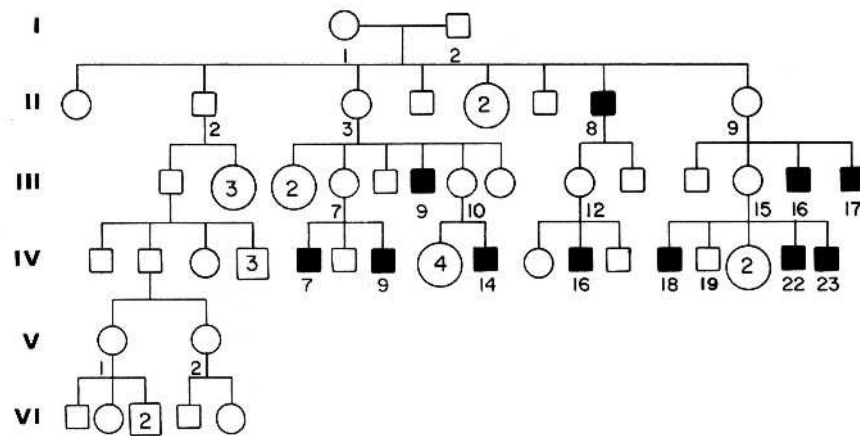


Fig. 11.4. Heredograma de parte da genealogia da rainha Vitória, evidenciando a ocorrência de hemofilia A.

I-1: Rainha Vitória (1819-1901); II-2: Eduardo VIII; II-3: Alice de Hesse; II-8: Leopoldo; II-9: Beatriz; III-7: Irene, casada com Henrique da Prússia; III-9: Frederico Guilherme; III-10: Alexandra, casada com o Tzar Nicolau II da Rússia; III-12: Alice; III-15: Vitória Eugênia, casada com Alfonso XIII da Espanha; III-16: Leopoldo; III-17: Maurício; IV-7: Waldemar da Prússia; IV-9: Henrique da Prússia; IV-14: Tzarevitch Alexis; IV-16: Visconde Trematon; IV-18: Jaime; IV-19: Rei Juan Carlos da Espanha; IV-22: Gonzalo; IV-23: Alfonso; V-1: Rainha Elizabeth da Inglaterra; V-2: Margaret.

A hemofilia A ou hemofilia clássica é uma coagulopatia hereditária decorrente da deficiência de *fator VIII de coagulação*, também chamado de *globulina anti-hemofílica* (AHG) ou *fator anti-hemofílico* (ARF). Essa hereditopatia, que incide nas populações masculinas investigadas com uma frequência que varia entre 1: 10.000 a 1: 29.000, caracteriza-se clinicamente por episódios hemorrágicos espontâneos ou decorrentes de traumas, com derrames sangüíneos em qualquer região do corpo (Roisenberg, 1977). Nos espaços articulares esses derrames causam espessamento e erosão das superfícies articulares e, pela repetição, provocam rigidez da articulação afetada. Felizmente, com a produção atual de fator anti-hemofílico em escala industrial, o controle das crises hemorrágicas e a qualidade e expectativa de vida dos indivíduos com hemofilia A melhorou muito.

Uma hereditopatia clinicamente muito semelhante à hemofilia A, mas que ocorre com frequência cerca de 10 vezes menor, é a *hemofilia B*, também conhecida como *hemofilia Christmas*, em alusão ao sobrenome de uma irmandade com vários indivíduos afetados por essa coagulopatia. Esse tipo de hemofilia é decorrente de deficiência do *fator IX*, também chamado *componente tromboplástico do plasma* (PTC). Atualmente sabemos que o loco do gene responsável pela produção do fator IX de coagulação está localizado no braço longo do cromossomo X, mais precisamente na região Xq26.3-q27.2, bem próximo da região que contém os locos dos genes responsáveis pela produção do fator VIII de coagulação, pela produção de G-6PD e pelo daltonismo protanóide e deuteranóide, isto é, a região Xq28.

A distrofia muscular progressiva do tipo Duchenne caracteriza-se por sua precocidade, já que as primeiras manifestações de degeneração das fibras musculares esqueléticas ocorrem antes dos cinco anos de idade. Nessa ocasião, o primeiro sinal é o grande aumento de volume das panturrilhas, o qual não reflete um aumento da força muscular e sim edema e proliferação de tecido

adiposo em substituição às fibras musculares degeneradas. As que ainda estão íntegras, entretanto, apresentam maior desenvolvimento, em consequência do esforço aumentado.

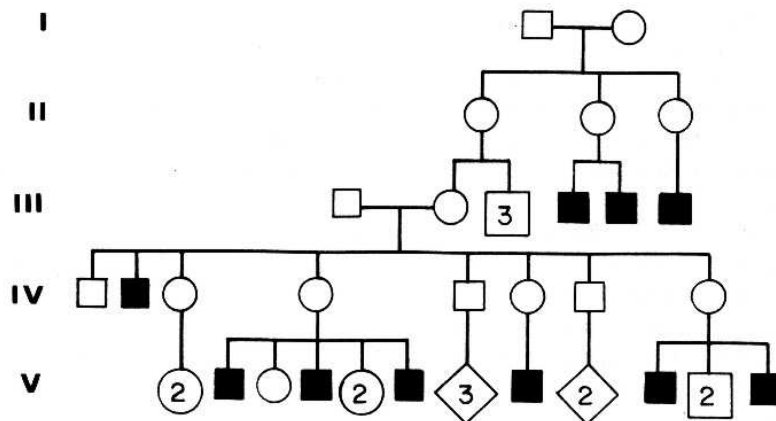


Fig. 12.4. Heredograma de uma genealogia com muitos pacientes que manifestaram a distrofia muscular progressiva do tipo Duchenne (Zatz, 1973).

Depois dessa fase, o comprometimento muscular e dos movimentos tem sentido ascendente, afetando a cintura pélvica e, depois, a escapular. Os pacientes, que começam por não conseguir subir escadas, passam a ter dificuldade de se levantar depois de deitar e, por volta dos 10 anos de idade, ficam presos a uma cadeira de rodas, com a musculatura dos membros atrofiada e o tórax achatado. A morte chega, geralmente, antes dos 20 anos de idade e é consequência de insuficiência cardíaca e infecção pulmonar.

Atualmente se sabe que o gene responsável pela produção da *distrofina*, uma proteína que se localiza na membrana das fibras musculares estriadas e cardíacas das pessoas normais, está localizado no braço superior do cromossomo X, mais precisamente em um loco da região *Xp21.2*. Nos indivíduos com distrofia muscular progressiva do tipo Duchenne não existe a produção da distrofina, em consequência de uma mutação que impede a produção dessa proteína.

É facilmente compreensível que as anomalias recessivas ligadas ao cromossomo X tenham incidência predominante nos indivíduos do sexo masculino quando, a exemplo do que ocorre na distrofia muscular progressiva do tipo Duchenne, elas impedem os indivíduos afetados de atingir a idade reprodutiva. Realmente, não havendo homens hemizigotos afetados por tais anomalias para casar com mulheres heterozigotas dos genes que determinam essas hereditopatias, não é possível a existência de casais capazes de gerar uma filha homozigota de tais genes. Contudo, também não é difícil explicar a incidência predominante nos homens de anomalias, como a hemofilia A, que permitem alcançar a idade reprodutiva.

De fato, tomando a hemofilia A como exemplo, consideremos uma população na qual a frequência de homens com essa coagulopatia é 1: 20.000. Nesse caso, a Genética de Populações nos

ensina que a frequência do gene da hemofilia A terá esse mesmo valor nessa população, enquanto que, de cada 10.000 mulheres, uma possuirá um cromossomo X com esse gene ($X^H X^h$) o qual, como se sabe, poderá ser transmitido à sua prole com probabilidade $1/2$. As heterozigotas $X^H X^h$ poderão, pois, gerar mulheres hemofílicas ($X^h X^h$) se casarem com homens hemofílicos ($X^h Y$). A probabilidade de um acontecimento desses, entretanto, é extremamente pequena, porque ela deve levar em conta a probabilidade de um homem hemofílico ($\frac{1}{20.000}$) casar com uma mulher que seja, por acaso, heterozigota do gene da hemofilia ($\frac{1}{10.000}$) e de essa última transmitir esse gene ($\frac{1}{2}$), ou seja, $\frac{1}{20.000} \cdot \frac{1}{10.000} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{400.000}$.

Apesar da pouca probabilidade de nascimento de mulheres com hemofilia A, existe um número apreciável de descrições da manifestação dessa coagulopatia em mulheres. Parte dessas descrições referem-se a pacientes com a *síndrome da feminização testicular* ou com a *síndrome de Turner*, bem como a mulheres nas quais o gene da hemofilia A teve manifestação parcial ou muito acentuada. Contudo, em relação a algumas mulheres não há dúvida de que elas eram homozigotas desse gene, tendo o primeiro caso sido descrito por Israels *et al.* (1951), a respeito de uma filha de pai hemofílico e de mãe que era irmã de outro hemofílico (Figura 13.4).

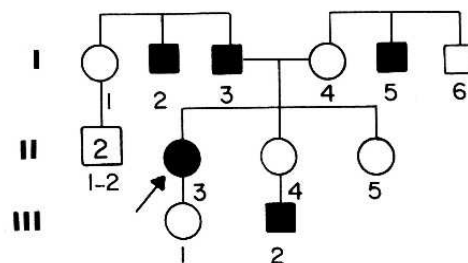


Fig. 13.4. Heredograma da genealogia estudada por Israels *et al.* (1951) a partir de uma propósita com hemofilia A.

A observação de Israels *et al.* (1951) teve importância extraordinária, já que, à custa dela, caiu por terra, de vez, a idéia de que as mulheres hemofílicas não chegariam a nascer, por interrupção de seu desenvolvimento embrionário ou fetal, ou a de que tais mulheres morreriam durante a primeira menstruação. Visto que a parada dos fenômenos hemorrágicos da menstruação não depende da globulina anti-hemofílica, isto é, do fator VIII de coagulação, a paciente descrita por Israels *et al.* (1951) não só chegou à idade reprodutiva, mas casou com um homem normal e teve uma filha sem hemofilia.

PADRÃO DE HERENÇA MITOCONDRIAL

Atualmente se sabe que algumas heredopatias afetam igualmente a homens e mulheres, mas são transmitidas hereditariamente apenas pelas mulheres. Tais doenças, como a *neuropatia óptica*

de Leber (atrofia do nervo óptico manifestada entre os 12 e 30 anos) e algumas miopatias associadas a outras alterações clínicas (***citopatia mitocondrial***) são determinadas por alterações do material genético contido no sistema mitocondrial, o qual, como se sabe, é transmitido totalmente pelo óvulo. A localização dessas mutações nos mitocôndrios faz, pois, com que ocorra herança citoplasmática das mesmas por intermédio dos óvulos maternos (padrão de herança mitocondrial). Em outras palavras, enquanto nenhum dos descendentes dos homens afetados herda a anomalia, todos os filhos e filhas das mulheres afetadas a herdam. A Figura 14.4 mostra heredogramas de duas genealogias representativas do padrão de herança mitocondrial (Egger e Wilson, 1983).

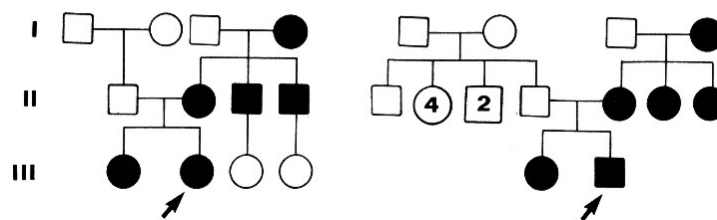


Fig. 14.4. Heredogramas de genealogias que incluem pacientes com citopatia mitocondrial (Egger e Wilson, 1983)

CARACTERES QUASE CONTÍNUOS

Várias anomalias, que podem incidir em indivíduos com o cariótipo normal, como a palatosquise, defeitos de fechamento do tubo neural ou a estenose pilórica, têm base genética indiscutível porque, além de mostrarem associação familiar, a proporção de concordância de sua manifestação em gêmeos é significativamente mais alta em pares monozigóticos do que em dizigóticos. Entretanto, sua distribuição familiar não obedece a nenhum padrão monogênico de herança. Apesar de a herança poligênica estar, geralmente, associada a caracteres com distribuição contínua, tais anomalias podem ter explicação baseada nesse tipo de herança.

O primeiro geneticista a supor um sistema poligênico para ser responsabilizado por fenótipos alternativos foi Sewall Wright (1934), o qual demonstrou que a polidactilia nas patas traseiras de cobaias poderia ser explicada pela existência de quatro pares de alelos com efeitos aditivos, sendo necessário cinco desses genes, no mínimo, para a manifestação de tal alteração. Esse número seria, pois, o ***limiar crítico*** para a manifestação da polidactilia nas cobaias, as quais, nos limiares anteriores (quatro, três, dois, um e nenhum gene da polidactilia) manifestariam fenótipo normal.

Ao estudar a variabilidade do tamanho, bem como a agenesia, do terceiro molar em camundongos, Grüneberg (1951, 1952) chamou a atenção para o fato de que a manifestação e a ausência de um caráter pode ser menos nítida do que no modelo de Sewall Wright (1934). Assim, no caso do camundongo, o tamanho do terceiro molar varia de modo contínuo desde valores muito

altos, passando pelos valores normais, pequenos e muito pequenos, até haver a agenesia desse dente. De qualquer modo, também nesse caso, é a partir de um determinado limiar que se dá a ausência do terceiro molar. Esse tipo de variação foi denominado por Grüneberg de *variação quase contínua*.

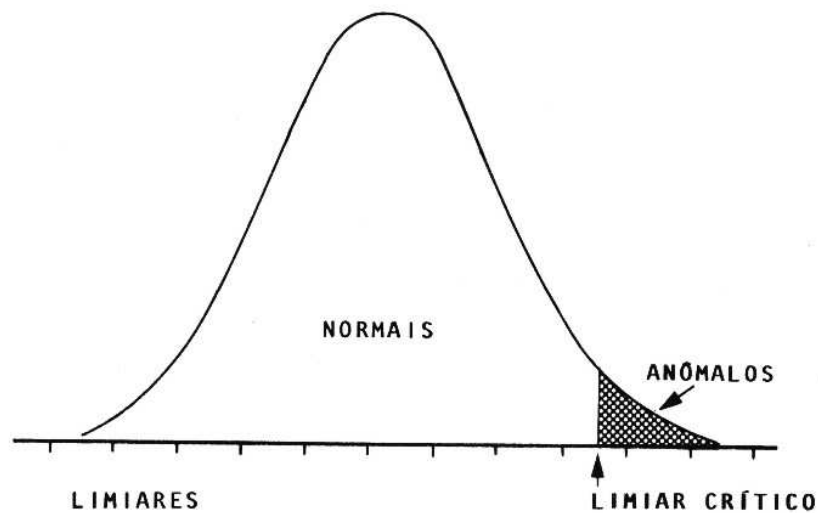


Fig. 15.4. Distribuição de uma população segundo os limiares de um caráter hipotético quase contínuo.

A interpretação poligênica para os caracteres quase contínuos também implica, pois, na admissão de que os efeitos aditivos dos genes que intervêm na sua determinação provocam diferentes limiares de expressão, um dos quais é crítico (Figura 15.4). O mesmo modelo pode ser usado para explicar a suscetibilidade genética a infecções, a manifestação de hipertensão ou a deficiência mental não associada a aberrações cromossômicas e sem etiologia exógena conhecida.

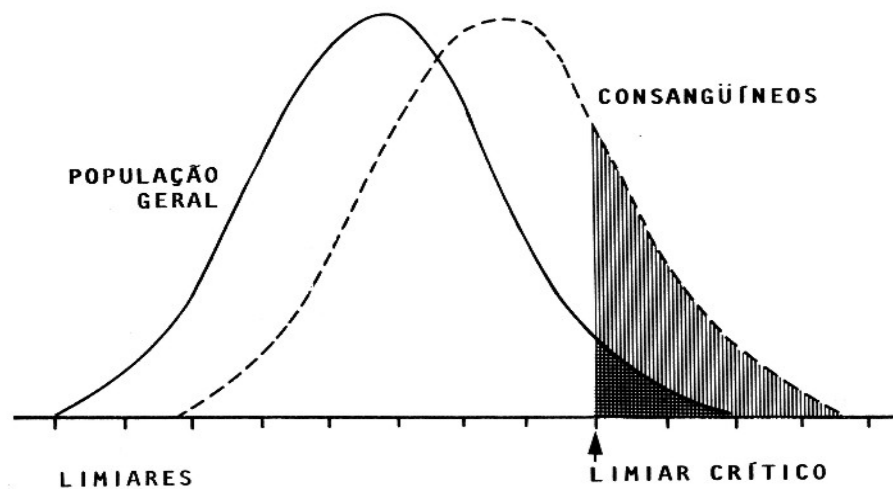


Fig. 16.4 Distribuição hipotética, segundo os limiares, da população geral e dos parentes consangüíneos em primeiro grau de propósitos com uma anomalia de determinação poligênica.

A associação familiar irregular que as anomalias com determinação poligênica apresentam pode ser explicada como decorrente da maior probabilidade de encontro dos genes que as determinam entre os parentes consanguíneos dos anômalos. A Figura 16.4 mostra a distribuição hipotética, segundo os limiares, da população geral e dos parentes consanguíneos em primeiro grau dos indivíduos que têm uma anomalia com determinação poligênica. Visto que a distribuição dos parentes consanguíneos dos propósitos está deslocada à direita, a área sob a curva que ultrapassa o limiar crítico é, nesse grupo de pessoas, evidentemente, maior.

A Figura 17.4 é um heredograma de uma genealogia hipotética que inclui pacientes com uma anomalia rara causada pela presença de, no mínimo, sete genes aditivos, sendo os alelos determinadores da anomalia os genes *a*, *b*, *c* e *d*. Esse heredograma serve para ressaltar a dificuldade de formação de uma combinação gênica capaz de determinar a anomalia, o que faz com que a distribuição dos anômalos nos heredogramas não siga um padrão mendeliano de herança, mesmo quando a anomalia mostra associação familiar.

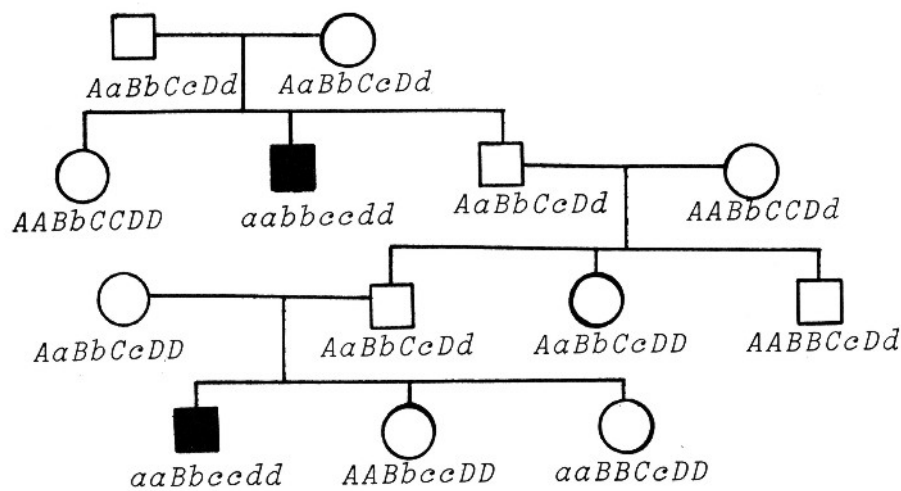
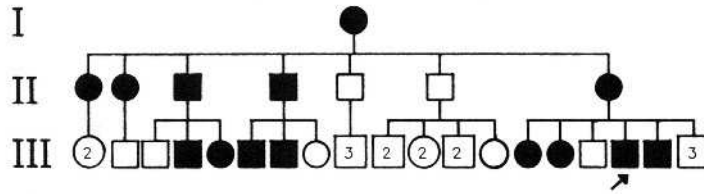


Fig. 17.4. Heredograma hipotético de uma genealogia que inclui pacientes com uma anomalia rara causada por, no mínimo, sete genes aditivos. *a*, *b*, *c* e *d* são os genes determinadores da anomalia

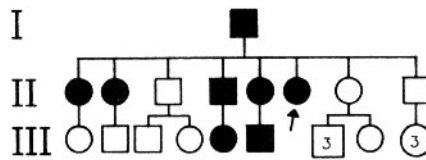
QUESTÕES E RESPOSTAS

Q 1. O heredograma abaixo diz respeito a uma genealogia na qual houve recorrência familiar de uma afecção cutânea de natureza endógena e muito rara na população. Qual o padrão de herança que esse heredograma sugere?



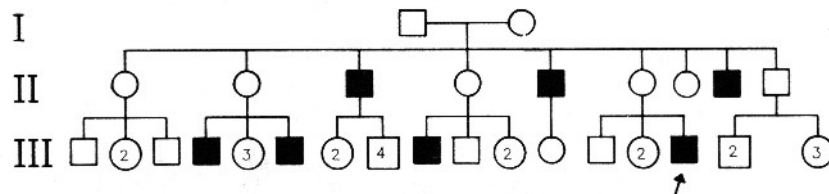
R 1. Dominante autossômica.

Q 2. Um otorrinolaringologista construiu o heredograma abaixo, depois de examinar a ocorrência de desvio acentuado do septo nasal nos elementos de uma genealogia. Qual o padrão de herança que esse heredograma sugere?



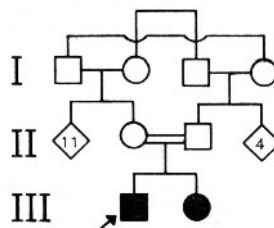
R 2. Dominante autossômica.

Q 3. O heredograma abaixo representa uma genealogia na qual houve recorrência de uma anomalia oftalmológica muito rara e ainda não descrita na literatura pertinente. Qual o padrão de herança que esse heredograma sugere?



R 3. Recessiva ligada ao cromossomo X.

Q 4. O heredograma abaixo foi levantado a partir de um propósito com hidroftalmia. Qual o padrão de herança que esse heredograma sugere?

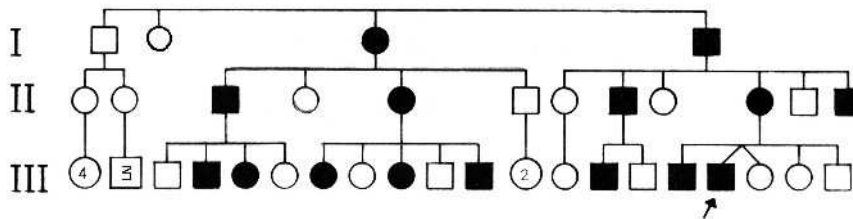


R 4. Recessiva autossômica.

Q 5. Qual o parentesco consanguíneo entre os genitores dos pacientes com hidroftalmia da questão anterior?

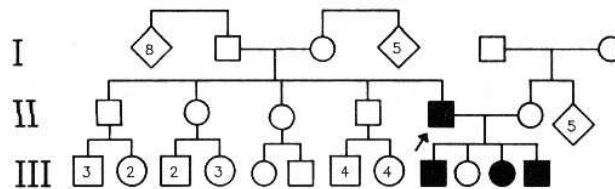
R 5. Primos duplos em primeiro grau.

Q 6. O heredograma abaixo representa uma genealogia na qual foram constatados muitos indivíduos com a síndrome de Pierre Marie. Qual o padrão de herança dessa doença neurológica que é sugerido por esse heredograma?



R 6. Dominante autossômica.

Q 7. O heredograma abaixo refere-se a uma genealogia na qual alguns de seus elementos manifestaram nanismo acondroplásico. Visto que essa anomalia tem mecanismo de transmissão autossômico dominante monogênico, que explicação(ões) pode(m) ser dada(s) para justificar a sua ocorrência nessa genealogia?



R 7. O propósito é mutante ou filho ilegítimo.

Q 8. Designando o gene responsável pela manifestação da síndrome adrenogenital decorrente de deficiência de 11 beta-hidroxilase por *a* e o seu alelo determinar da produção normal de enzima por *A*, como seria expresso o genótipo de uma menina com essa síndrome? E o genótipo de seus pais? E o de um irmão normal dessa paciente?

R 8. Menina: *aa*. Pais da menina: *Aa*. Irmão normal da menina: *A_*.

Q 9. João e Maria são filhos de um casal de primos em primeiro grau e têm um irmão fenilcetonúrico. Maria casou-se com um não-consanguíneo (José). Apesar disso, seu terceiro filho, dos quatro que gerou, manifesta fenilcetonúria. Simbolizando o gene determinante de fenilcetonúria por *a* e o seu alelo determinante de hidroxilase de fenilalanina normal por *A*, como será

representado o genótipo de João? E o de Maria? E o do pai de João e Maria? E o da mãe de João e Maria? E o do filho fenilcetonúrico de José e Maria? E o de José? E o dos filhos normais de José e Maria?

R 9. João: $A_$. Maria: Aa . Pai de João e Maria: Aa . Mãe de João e Maria: Aa . Filho fenilcetonúrico de José e Maria: aa . José: Aa . Filhos normais de José e Maria: $A_$.

Q 10. Ao verificar que uma criança do sexo masculino apresentava braquidactilia (encurtamento exagerado das falanges distais com eventual soldadura), um médico examinou clínica e radiologicamente os familiares desse menino. Pôde constatar, assim, que seu paciente é o quinto filho de um casal não consanguíneo e que dentre seus quatro irmãos (dois meninos e duas meninas), apenas as duas irmãs manifestavam braquidactilia. O exame do pai e da mãe revelou que o pai era braquidactílico. Não foi possível examinar os ancestrais e colaterais do pai e da mãe do paciente, porque eles são imigrantes, sem consanguíneos no Brasil. Entretanto, segundo os depoimentos desses indivíduos, é certo que o avô paterno do paciente, bem como um tio e uma tia paterna do mesmo eram braquidactílicos. Essa história é compatível com a hipótese de que a braquidactilia foi transmitida nessa família de modo monogênico dominante autossômico? dominante ligado ao cromossomo X? recessivo autossômico? recessivo ligado ao cromossomo X?

R 10. A história é compatível com a hipótese de herança autossômica dominante monogênica.

Q 11. Um indivíduo é heterozigoto do gene que causa síndrome adrenogenital por deficiência de 21-hidroxilase. Qual a probabilidade de ele transmitir esse gene a um neto ou neta?

R 11. $\frac{1}{4} = 0,25$ ou 25%.

Q 12. A irmã normal de dois indivíduos com hemofilia A, cujos genitores são normais, casou com um homem normal, que não lhe é aparentado consanguíneamente. Qual a probabilidade de um filho do sexo masculino dessa mulher *não* ser hemofílico?

R 12. $\frac{3}{4} = 0,75$ ou 75%.

Q 13. Uma mulher, que apresenta uma certa anomalia congênita, é a caçula de uma irmandade de seis indivíduos (três homens e três mulheres). Dois de seus irmãos apresentam a mesma anomalia congênita (o mais velho e o terceiro da irmandade), mas o segundo irmão e as duas irmãs não apresentam quaisquer anomalias. Entre os outros consanguíneos dessa mulher apenas o pai e sua única tia paterna apresentaram a mesma anomalia congênita que ela. Qual o mecanismo de transmissão hereditária que se poderia atribuir para essa anomalia?

R 13. Pode-se supor transmissão autossômica dominante monogênica.

Q 14. Se a mulher da questão 13 perguntasse qual o risco de ela vir a gerar uma criança com a mesma anomalia que ela apresenta no caso de casar com um indivíduo normal, o que você lhe responderia?

R 14. Consideraria a existência de um risco de 50%.

Q 15. Uma mulher é filha de um indivíduo com hemofilia A. O primeiro filho dessa mulher, que é casada com um homem normal, manifesta hemofilia A. Ela está grávida. Se nascer menino, qual o risco de ele manifestar hemofilia A? E se nascer menina?

R 15. Se nascer menino, o risco de ele manifestar hemofilia A é de 50%. Se nascer menina esse risco é nulo.

Q 16. Um casal sem qualquer doença hemorrágica e com visão de cores normal teve três filhos do sexo masculino. O primeiro é normal como os pais, o segundo é hemofílico e daltônico (protanópico) e o terceiro não tem doença hemorrágica, mas é protanópico. Como você pode explicar esses acontecimentos?

R 16. Admitindo permuta cromossômica que causou recombinação gênica na mãe heterozigota.

Q 17. Atualmente existem técnicas para identificar as mulheres heterozigotas do gene da hemofilia A. Se uma mulher gerar um filho com hemofilia A e não for heterozigota poderemos dizer que ela não corre, praticamente, risco de gerar outro filho hemofílico. Além disso, poder-se-á afirmar que seu filho é um mutante. Pergunta-se, agora, essa mutação pode ter ocorrido durante a espermatogênese do pai do hemofílico? A ovogênese da mãe do hemofílico? Os primeiros estágios do desenvolvimento do zigoto que deu origem ao hemofílico?

R 17. A mutação pode ter ocorrido durante a ovogênese da mãe do hemofílico ou durante os primeiros estágios do desenvolvimento do zigoto que deu origem ao hemofílico.

Q 18. Se investigássemos o pai e a mãe das mulheres que são heterozigotas do gene da hemofilia A verificaríamos que uma parte delas tem o pai hemofílico e a mãe normal (mais provavelmente) ou portadora do gene da hemofilia (menos provavelmente); que outra parte tem o pai normal e a mãe heterozigota como elas e, finalmente, que outra parte tem pai e mãe sem o gene da hemofilia. Muito acertadamente concluiríamos que as filhas desses últimos casais são mutantes. Pergunta-se, agora, se essa mutação pode ter ocorrido durante a espermatogênese do pai dessas mulheres? A ovogênese da mãe dessas mulheres? Os primeiros estágios do desenvolvimento dos zigotos que deram origem a essas mulheres?

R 18. A mutação poderia ter ocorrido em qualquer uma das três situações apresentadas.

Q 19. Em um centro para assistência a hemofílicos, um indivíduo com hemofilia A conheceu a irmã clinicamente normal de dois outros pacientes com a mesma coagulopatia que ele, a qual está namorando. Se ele casar com essa moça, qual o risco de tal casal gerar uma criança com hemofilia A (menino ou menina)?

R 19. Vinte e cinco por cento.

Q 20. Se analisássemos os níveis de globulina anti-hemofílica em uma amostra numerosa de mulheres heterozigotas do gene que determina a produção reduzida dessa globulina, causando hemofilia A, poderíamos esperar o encontro de heterozigotas com nível de fator VIII igual ao de homens e mulheres normais? Igual ao de pacientes com hemofilia A? Entre o de pacientes com hemofilia A e o de indivíduos normais? Por quê?

R 20. De acordo com a teoria de Lyon, podemos esperar o encontro de heterozigotas com nível de fator VIII igual ao de homens e mulheres normais, com valor intermediário ao de pacientes com hemofilia A e o de indivíduos normais e, menos provavelmente, com um nível semelhante ao de homens com hemofilia A.

Q 21. Uma mulher heterozigota do gene da distrofia muscular do tipo Duchenne pode manifestar essa anomalia: a) comumente? b) excepcionalmente? c) nunca?

R 21. Excepcionalmente.

Q 22. MSE, do sexo feminino, 26 anos, brasileira, branca, com ascendência brasileira há, pelo menos, quatro gerações, está noiva de HM, 27 anos, brasileiro, branco, filho de húngaros. MSE tem um primo em primeiro grau, falecido em consequência de distrofia muscular. MSE não sabe informar nem o tipo de distrofia, nem precisar a evolução da doença. Inquirida sobre o parentesco entre ela e o primo, informou que a mãe dele é irmã de seu pai, que tem 55 anos e goza de boa saúde. A história familiar não revelou outro caso de distrofia muscular em sua genealogia. Qual o risco de MSE, em se casando com HM, ter um filho ou uma filha com distrofia muscular se tal anomalia fosse do tipo Duchenne (o tipo mais freqüente), que se manifesta na infância e se transmite de modo recessivo ligado ao cromossomo X?

R 22. O risco é nulo, porque a consulente não pode ter herdado um cromossomo X com o gene da distrofia muscular do tipo Duchenne.

Q 23. Em relação à questão anterior, qual seria o risco, se a distrofia muscular em discussão fosse a fácio-escápulo-umeral, que se transmite de modo autossômico dominante e cujos primeiros sinais se manifestam geralmente na adolescência?

R 23. O risco é nulo, porque a consulente não deve ter herdado o gene da distrofia fácio-escápulo-umeral, que se manifesta na adolescência.

Q 24. Ainda em relação à questão 22, qual seria o risco, se a distrofia muscular em discussão fosse a do tipo escápulo-pélvica, que se transmite de modo recessivo autossômico e cujos primeiros sinais ocorrem na infância?

R 24. O risco é, praticamente nulo, pois se ela for heterozigota do gene que determina a distrofia muscular escápulo-pélvica, será muito pouco provável que seu noivo, não consanguíneo, também o seja.

Q 25. O primeiro filho de um homem com braquidactilia (anomalia dominante autossômica), casado com uma mulher normal, manifestou fenilcetonúria. Quais os tipos possíveis de filhos que esse homem pode gerar com sua mulher e com que probabilidade?

R 25. Braquidactílicos ($\frac{3}{8}$), braquidactílicos e fenilcetonúricos ($\frac{1}{8}$), normais ($\frac{3}{8}$), e fenilcetonúricos ($\frac{1}{8}$).

Q 26. Um homem com raquitismo resistente à vitamina D decorrente de hiposfatemia (anomalia dominante ligada ao sexo) casou-se com uma mulher normal. O primeiro filho desse casal apresentou macrogenitossomia decorrente de deficiência de 21-hidroxilase. Quais os tipos possíveis de filhos e filhas que esse casal pode gerar, e com que probabilidade?

R 26. Filhos normais ($\frac{3}{4}$) ou com macrogenitossomia ($\frac{1}{4}$). Filhas hipofosfatêmicas ($\frac{3}{4}$) ou hipofosfatêmicas com síndrome adrenogenital ($\frac{1}{4}$).

REFERÊNCIAS

- Beiguelman, B. *Citogenética Humana*. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1982.
- Chalmers, J.N.M. & Lawler, S.D. Data on linkage in man: elliptocytosis and blood groups. 1- Families 1 and 2. *Ann. Eugen.* 17: 267-271, 1953.
- Egger, J. & Wilson, J. Mitochondrial inheritance in a mitochondrially mediated disease. *N. Engl. J. Med.* 309: 142-146, 1983.
- Gelehrter, T.D. & Collins, F.S. *Principles of Medical Genetics*. Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1990.
- Glorieux, F.H., Scriver, C.R., Reade, T.M., Goldman, H. & Roseborough, A. Use of phosphate and vitamin-D to prevent dwarfism and rickets in X-linked hypophosphatemia. *N. Engl. J. Med.* 287: 481-487, 1972.
- Grüneberg, H. The genetics of a tooth defect in the mouse. *Proc. Roy. Soc. B* 138: 437-451, 1951.
- Grüneberg, H. Genetical studies on the skeleton of the molusc. IV. Quasi-continuous variations. *J. Genet.* 51: 95-114, 1952.

- Israels, M.C.G., Lempert, H. & Gilbertson, E. Hemophilia in the female. *Lancet* 1: 1375-1380, 1951.
- Mohr, O.L. & Wriedt, CHR. A new type of hereditary brachyphalangy. *Carnegie Inst. Wash. Publ.* 295: 1-65, 1919. *Apud* Stern, C. *Principles of Human Genetics*, W.H. Freeman & Co., San Francisco, USA, 1960.
- Morton, N.E. Forces maintaining polymorphism. *Acta Anthropogenetica* 1: 3-14, 1976{1977.
- Roisenberg, I. Doenças hemorrágicas. Cap. 23 de *Genética Médica* (Beçak, W. & Frota-Pessoa, O., Org.) 3a. ed., Sarvier, S. Paulo, 1977.
- Snyder, L.H. & Doan, C.A. Studies in human inheritance. XXV. Is the homozygous form of multiple telangiectasia lethal? *J. Lab. Clin. Med.* 29: 1211-1216, 1944.
- Stevenson, A.C. & Cheeseman, E.A. Heredity of deaf mutism with particular reference to Northern Ireland. *Ann. Human Genet.* 20: 177-231, 1956.
- Winters, R. W., Graham, J.B., Williams, T.F., McFalls, V.W. & Burnett, C.H. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature. *Medicine* 37: 97-142, 1958.
- Wright, S. The result of crosses between inbred strains of guinea pigs differing in number of digits. *Genetics* 19: 537-551, 1934.
- Zatz, M. *Atividade da creatina-fosfoquinase (CPK) e estudos de ligação em distrofias musculares progressivas de herança ligada ao X*. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 1973.